

УДК 616.61-008-092:575.117

# РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВА СИСТЕМА: МОЛЕКУЛЯРНИЙ МЕХАНІЗМ РЕГУЛЯЦІЇ І ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ПРИ ПАТОЛОГІЇ

**В.П.Пішак, М.І.Кривчанська**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
Кафедра медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки  
58022 м. Чернівці, вул. Федьковича, 15. т. (03722) 3-30-21

Наведені відомості торкаються участі генетичних маркерів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у реалізації як хронічної ниркової недостатності спадкового генезу, так і вторинної артеріальної гіпертензії. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) виконує важливу роль в регуляції водно-сольової рівноваги, серцевої діяльності та регуляції артеріального тиску.

**Вступ.** Активність ренін-ангіотензинової системи регулюється величиною продукції реніну, ангіотензиногену і ангіотензин-перетворювального фермента.

Однією зі складових цієї системи є ренін-протеолітичний фермент, який продукується юктагломерулярним апаратом нирок (ЮГА), що розташований вздовж кінцевої частини аферентних (приносних) артеріол ниркового клубочка

(рис. 1). Активна форма протеїну накопичується в гранулах ЮГА, далі транспортується до апікального полюса гранул і по лімфатичних судинах нирок надходить у кровотік. У крові ренін взаємодіє з неактивним протеїном  $\alpha$ -глобуліном-ангіотензиногеном, який синтезується в печінці за участі кортикостероїдів та естрогенів, а потім надходить у кров і лімфу.

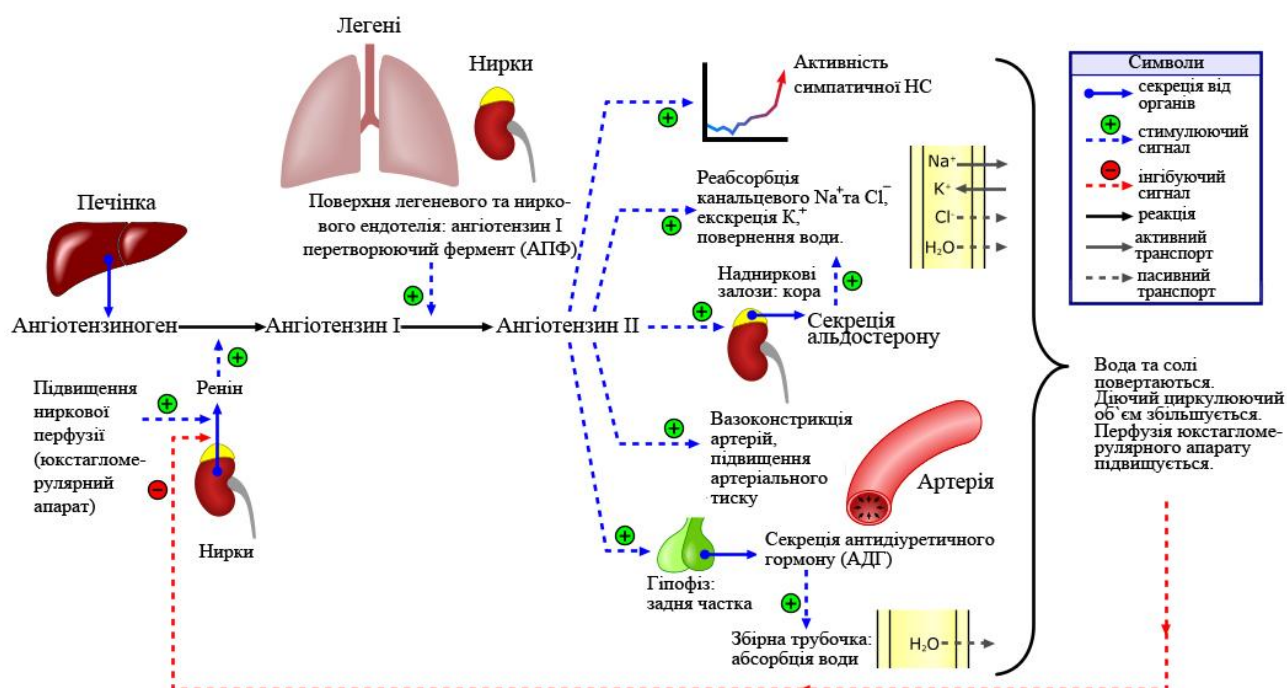


Рис. 1. Ефекти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в різних органах

У крові постійно присутній неактивний про-ренін, рівень якого віддзеркалює інтенсивність синтезу реніну. Ренін вивільняється у кров під впливом протеолітичного стимулювання  $\beta$ -адренорецепторів, що розташовані на мембранах клітин ЮГА [2]. Активність  $\beta$ -адренорецепторів Біологічні системи. Т.5. Вип. 3. 2013

ініціюється декількома чинниками: зменшенням вмісту іонів натрію і хлору в клубочковому ультрафільтраті, зниженням тиску в аферентних артеріолах ниркових клубочків, підвищенням рівня простагландинів і пресорних гормонів. Секреція реніну і активація РААС відбувається при зни-

женні об'єму циркулюючої крові та ниркового кровотоку за механізмом зворотнього негативно-

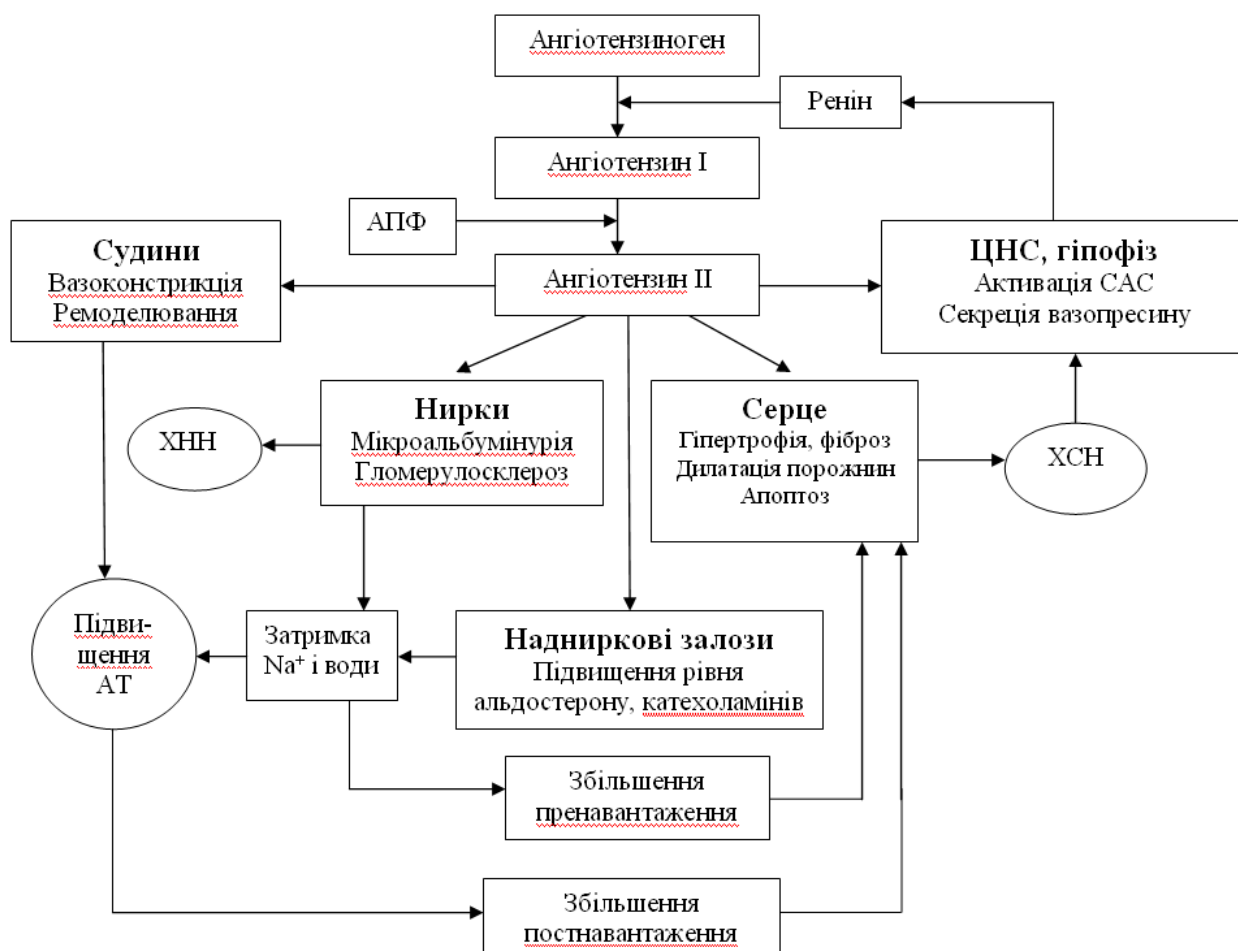


Рис. 2. Механізм функціонування складових ре-  
нін-ангіотензин-альдостеронової системи

Ренін – продукт гена *REN*, складається з 340 амінокислотних залишків впливає на ангіотензиноген (продукт гена *AGT*), перетворює його у фізіологічно неактивний рецептор декапептид ангіотензин I (продукт гена *AGTRI*). Цей пептид у свою чергу є субстратом для ангіотензинперетворювального фермента (продукт гена *ACE*), який конвертує розщеплення ангіотензину I в рецептор октапептиду ангіотензину II (продукт гена *AGTR II*). Ангіотензин II є біологічно активною речовиною ре-нін-ангіотензинової системи і через ангіотензинові рецептори клітин викликає звуження судин і підвищує артеріальний тиск і тим самим є складовою патогенезу артеріальної гіпертензії, збільшує периферичний судинний опір, а також спричиняє гіпертрофію лівого шлуночка при гіпертонії [13].

Ренін розриває в молекулі ангіотензиногену пептидний зв'язок, що сформований двома залишками лейцину. Викликаний при цьому гідроліз у молекулі ангіотензиногену каталізує початковий етап і є ключовим у модуляції РААС. При

цьому вивільняється біологічно неактивний декапептид – ангіотензин I (АТ I).

Ген судинного ангіотензинового рецептора 1-го типу розташований на хромосомі 3q21–q 25. Описано 16 його поліморфних станів.

В ендотеліальних клітинах і плазмі крові діє інший фермент дипептидилкарбоксипептидаза, який видаляє з С-кінця АТ I дві амінокислоти і перетворює його в октапептид – ангіотензин II (АТ II), сильний вазоконстрикторний чинник, який отримав і іншу назву – ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), або ангіотензинконвертувальний фермент

АПФ – це металоорганічний фермент, який містить у молекулі цинк і активується іонами хлору. Його ефекторна дія відбувається в нейтральному середовищі. Йому не властива висока специфічність, – крім перетворення ангіотензинових пептидів. Каталізує розщеплення брадікінінів, нейронектину А, нейротензину, енкефаліну, субстанції Р, деяких гормонів (АКТГ, люліберину, В-ланцюга інсуліну).

Конверсія АТ I в АТ II у тканинах каталізується за участі серинових пептидаз – здебільшого хімаз, катепсину G, тоніну та ін. Хімази перебувають у вигляді макромолекулярного комплексу в секреторних гранулах тучних, ендотеліальних і мезенхімальних клітин. У кірковому шарі нирок утворюється до 40% АТ II, у стінці артерій – до 70%, а в кардіоміоцитах – понад 90%.

У кров'яному руслі переважна більшість АТ II утворюється під дією АПФ, що розташований на люмінальній поверхні ендотеліальних клітин. АТ II виявлено практично у всіх тканинах, але здебільшого рівень переважає у лімфі, плазмі крові, легенях, нирках.

Крім того, АТ II вивільняє катехоламіни з мозкового шару надниркових залоз і пресинаптичних нервових закінчень, зумовлює структурні зміни серця і судин.

Під впливом АТ II підвищується тонус гладеньких м'язів артерій, артеріол і вен, зростає об'єм венозного повернення крові до серця, збільшується венозний об'єм.

**Поліморфізм гена *ACE*.** Серед провідних симптомів спадкової ниркової патології виділяють артеріальну гіпертензію (АГ), яка зумовлює прогресування хвороби, порушення функції нирок з формуванням хронічної ниркової недостатності. До генів, що експресують компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи відносять ген *ACE*, який кодує синтез ангіотензинконвертувального (ангіотензинперетворювального) фермента (АПФ), конвертує ангіотензин I в ангіотензин II. Розмір гена *ACE* становить 22000 п.н., картований на хромосомі 17 (локус 17q22-q24), складається з 26 екзонів і 25 інтронів [4, 14, 19]. В інтроні 16 цього гена виявлено поліморфну ділянку за типом «вставка/відсутність вставки» (I/D) з делецією (D) чи інсерцією (I) Alu-повтора розміром 287 п.н. та утворенням трьох генотипів: II, ID, DD [18, 20, 21]. Поліморфізм характеризує варіанти алелей, які трапляються відносно часто у популяції і зумовлюють відхилення в експресії чи функції ферментів. Генетичний поліморфізм – це нуклеотидні варіації у певній ділянці геномної послідовності як: вставки, делеції, одонуклеотидні делеції, які становлять близько 90% всіх варіацій геному.

Альдостерону приналежать важлива роль у ремоделюванні серця, проліферації фібробластів, відкладенні колагену і потовщенні середньої оболонки артерій. Відомо, що під дією АПФ підвищується синтез альдостерону. Він спричиняє дисфункцію багаторецепторних механізмів регуляції артеріального тиску і потенціює пресорну дію катехоламінів (адреналіну і норадреналіну). При цьому зростає реабсорбція натрію і води в

ниркових каналцях. Підвищується об'єм циркулюючої крові та позаклітинної рідини, що в кінцевому результаті зумовлює зростання артеріального тиску.

Поліморфізм гена *ACE* підвищує вміст і активність АПФ у крові. Наявність D-алеля асоційовано з дещо вищим рівнем (від 14 до 50%) тканинного і циркулюючого АПФ. Показано що I/D-поліморфізм гена *ACE* суттєво впливає на прогресування гломерулярних і тубуло-інтерстиційних хвороб нирок [24, 28]. Алель I і генотип II вважають чинниками, що захищають від артеріальної гіпертензії.

Доведено, що у гомозигот DD вищий рівень фермента, ніж в осіб з генотипом II [10, 22], а значить і вища концентрація рецепторів ангіотензину II, що призводить до системної і внутрішньониркової гіпертензії.

Дослідженням функції нирок в осіб з есенціальною АГ виявлено більш істотне зниження рівня клубочкової фільтрації за генотипу DD [30]. Наголошується, що асоціація DD-поліморфізму у хворих на хронічні паренхіматозні захворювання нирок спричиняє прогресування ниркової недостатності. Разом з тим не виявлено зв'язку такого поліморфізму з генетичною схильністю до гломерулонефриту [3]. І хоча у популяції росіян доведена роль DD-поліморфізму, у хворих бурятської національності подібної асоціації не виявлено [11]. Тобто зазначається певне етнічне диференціювання щодо інсерційно-делеційного поліморфізму.

Крім того, для пацієнтів з гломерулонефритом також виявлена асоціація гомозиготного дилетованого DD генотипу гена *ACE* з розвитком артеріальної гіпертензії, ризик розвитку якої в 16 разів вищий, ніж при інших генотипах – II чи ID [9].

У спостереженні [6] за 80 пацієнтами з нефротичним синдромом доведено, зв'язок I/D поліморфізму гена *ACE* з розвитком хронічної ниркової недостатності. При цьому в якості маркера прогресування нефротичного синдрому до стадії ниркової недостатності виступає DD генотип I/D поліморфізму гена *ACE*, який характеризує більш високі темпи прогресування ниркової недостатності. Крім того, виявлено зв'язок D алеля I/D поліморфізму гена *ACE* зі зниженим нефропротективним ефектом інгібіторів АПФ у хворих на стероїдрезистентний нефротичний синдром.

Згідно сучасних уяв, прогресування ниркової недостатності і посилення склеротичних процесів в органі зумовлено активацією системної і локальної ниркової ренін-ангіотензинової системи [16, 23, 29].

Наявність DD генотипу *ACE* є вірогідним

чинником ризику ( $RR = 3,243$ ) і може бути генетичним маркером прогресування нефротичного синдрому до стадії хронічної ниркової недостатності [6, 8]. G.G.van Essen et al. (1996) також зазначають, що у хворих на спадкову патологію нирок: гломерулонефрит, гіпертензивний нефросклероз, полікістоз нирок переважає DD генотип гена *ACE* який асоціював при цьому зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

За наявності DD генотипу гена *ACE* нефропротективні властивості інгібіторів АПФ суттєво зменшуються [5]. Показано, що інгібітори АПФ і блокатори рецепторів АТ II виявляли стійкий антигіпертензивний ефект через 1 міс. лікування, тоді як за DD варіанта генотипу такого результату досягнуто через 6-12 міс. неперервної терапії [3].

Таким чином, DD-генотип гена *ACE* визначають як один із найнесприятливіших варіантів як перебігу (протеїнурія, зниження клубочкової фільтрації та прогресування ураження нирок аж до термінальної стадії ниркової недостатності), так і лікувальної тактики [26].

**Поліморфізм гена ангіотензиногену (*AGT*).** Генетичний контроль концентрації пептиду ангіотензиногену (АТГ) у плазмі крові здійснюється *AGT*-кандидатним геном. Ангіотензиноген, який відноситься до Рг-глобулінів, міститься крім крові у тканинах і є попередником всіх ефекторних пептидів ренін-ангіотензинової системи [14].

Ген ангіотензиногену (*AGT*) картовано на хромосомі 1 (1q42-q43). Він складається з 5 екзонів і 4 інтронів. Описано понад 15 структурних поліморфізмів цього гена. Один з варіантів точкової мутації – у кодуючій частині 174 кодона заміна амінокислотної послідовності треоніну на метіонін (T174M-поліморфізм). Друга точкова мутація викликана заміною амінокислоти метіоніну на треонін у кодуючій ділянці 235 (M235T-поліморфізм) [21]. Доведено зчепленість поліморфних молекулярних варіантів гена *AGT* з артеріальною гіпертензією [1, 4, 6].

Утворення рецепторів ангіотензину I є продуктом гена *AGTR1*, а синтез рецепторів ангіотензину II відбувається за участі гена *AGTR2*. Ангіотензин II опосередковано через зазначені рецептори викликає звуження судин і підвищує артеріальний тиск.

Ген *AGTR1* — картовано на хромосомі 3 (3q21-q25), він містить 5 екзонів. Відомо понад 16 структурних поліморфізмів цього гена. Один з них A1166C є результатом заміни аденіну на цитозин у 1166 положенні н.п. Він забезпечує ефект ангіотензину II: артеріальну гіпертензію, прогресування інтерстиційного нефриту, діабетичної нефропатії [15, 17].

Попередник ангіотензиногену синтезується в

гепатоцитах. Після відокремлення від нього ділянки розміром у 32 амінокислотних залишків, утворюється агніотензиноген-пептид до складу якого входять 453 амінокислотних залишків.

Дослідженням [6] показано, що A1166C-поліморфізму гена *AGTR1* не має вірогідного зв'язку з розвитком нефротичного синдрому і його прогресуванням до хронічної ниркової недостатності.

Носіям поліморфних варіантів гена *AGT* властива різна його експресія, викликана з наявністю чи відсутністю мутантного алеля.

Високий рівень ангіотензиногену у плазмі крові, зумовлений носійством М-алеля, може бути чинником високої активності компонентів РААС і відповідно спричиняти прогресування ренальних функціональних порушень, маркером яких виступають продукти азотистого обміну (креатинін, сечовина).

У хворих на хронічний гломерулонефрит з гіпертензією носіїв гетерозиготного генотипу ТМ і мутантного ММ мають місце більш високі значення рівня сечовини, ніж у групі носіїв гомозиготного генотипу ТТ. Доведено зв'язок поліморфізму T174M гена *AGT* з формуванням хронічного гломерулонефриту і симптоматичної артеріальної гіпертензії в бурятській популяції чого не спостерігали в популяції росіян.

Носії мутантного алеля *AGT* гена мають дуже високий ризик у формуванні як системних, так і внутрішньониркових гемодинамічних порушень.

Проведено аналіз асоціації поліморфізму I/D гена *AHT* і поліморфізму M235T гена *AGT* щодо артеріальної гіпертензії. Показано [25, 27], що поліморфізм I/D гена *ACE* не впливає на схильність до АГ, а для поліморфізму M235T гена *AGT* виявлена асоціація М-алеля (але не Т-алеля) з високим рівнем ангіотензиногену в крові, та ризиком артеріальної гіпертензії. Крім того, доведено статеві відмінності у відповідній реакції. Так, у жінок генотип М/М, але не Т/Т є чинником ризику артеріальної гіпертензії.

Генетичні детермінанти, що визначають рівень артеріального тиску (АТ) досліджено на організменному, органному, клітинному, молекулярному, генетичному і еволюційному рівнях [7].

Так, ген ангіотензиногену (*AGT*) досліджено на всіх рівнях: організменному (доведено взаємозв'язок між експресією гена і рівнем АТ); органному (підвищена активність ангіотензиногену у тканині нирок посилює реабсорбцію іонів  $Na^+$ ); клітинному (базальний рівень експресії *AGT* визначається його активністю у клітинах печінки і проксимальних каналцях нирок); молекулярному (поліморфні варіанти промоторної ділянки A(-G) і C67 асоційовані з підвищенням базальної активності білка); генетичному (у близнюків хворих на арте-

ріальну гіпертензію існує асоціація поліморфізму T235 (зчеплений з A(-G) з рівнем АТ і кількістю білка у плазмі крові); еволюційному (гіпотеза ощадливого, вигідного генотипу – «thrifty genotype» [12].

Із шести різних мутацій (G217A; G152A; C20A; C6A; T174M; M235T) гена, 4Gr тільки гаплотип GGAGCC, який містив M235T-алель асоціював з артеріальною гіпертонією, що підтверджує висновки інших дослідників щодо важливості цього поліморфізму в етіології гіпертонічної хвороби.

Наведені відомості торкаються участі генетичних маркерів РААС у реалізації як хронічної ниркової недостатності спадкового генезу, так і вторинної артеріальної гіпертензії.

### Список літератури:

1. Андреева М.Т. Роль полиморфизма T174M гена ангиотензиногена в формировании предрасположенности к артериальной гипертензии, особенностях ее течения и выборе гипотензивного препарата в зависимости от генотипа / М.Т.Андреева: автореф. дис. канд. мед.наук: 14.00.16.- Казань: КТМУ. – Казань, 2001. –15 с.
2. Кривчанська М.І. Хроноритми функцій нирок за умов блокади бета-адренорецепторів: автореф. дис. к.мед.наук: 14.03.03 / Кривчанська Мар'яна Іванівна; Вінницький національний медичний університет. – Вінниця, 2012. – 19 с.
3. Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии / И.М. Кутырина // Нефрология. – 2000. – Т.4, № 1. – С. 112-115.
4. Мустафина О.Е. Анализ ассоциаций T174M полиморфизма гена ангиотензиногена с эссенциальной гипертензией у русских и татар / О.Е. Мустафина, Т.Р. Насибуллин, Э.К. Хуснутдинова // Молек. биология. – 2002. – Т.36, №4. – С. 648-653.
5. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы при нефрологическом синдроме у детей / Ж.П. Шарнова, Е.Е. Тихомиров, А.Н. Цыгин, В.Г. Пинелис // Педиатр, фармакология. – 2006. – Т.3, №4. – С. 10-16.
6. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия и его связь с развитием гестоза / Е.В. Мозговая, О.В. Малышева, Т.Э. Иващенко [и др.] // Мед. генетика. – 2003. – Т.2, №2. – С. 324-330.
7. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы) / В.П. Пузырев // Клини. медицина. – 2003. – №1. – С. 12-18.
8. Роль генетического маркера эндотелиальной дисфункции гена ACE в патогенезе гломерулонефрита / СВ. Зяблинцев, П.А. Чернобривцев, М.С. Кишеня, С.В. Пишулина // Таврический медико-биол. вестник. – 2012. – Т.15, №3, ч.2. – С. 105-108.
9. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Е.В. Беляева [и др.] // Сибирский мед. журн. – 2012. – №1. – С. 34-37.
10. Сергеева К.М. Особенности течения гломерулонефрита у подростков / К.М. Сергеева // Нефрология. – 2000. – Т.4, №2. – С. 79-80.
11. Системная гипертензия при гломерулонефрите у детей разных этнических групп и ее взаимосвязь с полиморфизмом гена ангиотензинконвертирующего фермента / А.Б.-Ж. Бимбаев, Т.А. Бакрова, Н.А. Шадрина, О.Ч. Хойкова // Бюлл.-ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – №5(43). – С. 128-133.
12. Стрекалов Д.А. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний / Д.А.Стрекалов. – СПб., 2004. – 20 с.
13. Шляхто Е.В. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечнососудистой системы / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т.4, №3. – С. 22-29.
14. Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия / Б.И. Шулутко. СПб: Сотис, 2001. – С. 98-108.
15. Angiotensin II type I receptor gene polymorphisms in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeunemaitre [et al.] // Hypertension. – 1994. – V.24. – P. 63-69.
16. Cameron J.S. Focal segmental glomerulosclerosis in adults / J.S.Cameron // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – V.18 (Suppl 6). – P. 45-51.
17. Genetic polymorphisms of renin-angiotensin system and progression of interstitial nephritis / M. Buraczynska, A. Grzebalska, D. Spasiewicz [et al.] // Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska Med. – 2002. – V.57, N2. – P.330-336.
18. Genetic polymorphisms of the renin-aldosterone system on the outcome focal segmental glomerulosclerosis in children / Y. Frishberg, R. Becker-Cohen, D. Halle [et al.] // Kidney international. – 1998. –V.54. – P. 1843-1949.
19. Laville M. Role of hypertension in the progression of renal failure, and the effects of antihypertensive drugs / M. Laville // Нефрология. – 2000. – V.4, №1. – P. 119-121.
20. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension / M. Caulfield, P. Lavender, M. Farral [et al.] //N. Engl. J. Med. – 1994. – V. 330. – P. 1629-1633.
21. Lovati E. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease / E. Lovati, A. Richard, B.M. Frey [et al.] // Kidney Int. – 2001. – V.60. – P. 46-54.
22. Narra L. Differences in frequency of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene polymorphism in different ethnic group / L. Narra, K. Basheeruddin, S. Prabhakar // Hum. Genet. – 1999. – V. 96. – P. 110-112.
23. Oktem F. ACE I/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephritic syndrome / F. Oktem, A. Sirin, I. Bilge [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2004. – V.19. – P. 384-389.

24. Polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy / P.N. Harden, C. Geddes, P.A. Rowe [et al.] // Lancet. – 1995. – V. 345. – P. 1540-1542.
25. Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data / A. Mondry, M. Loh, P. Liu [et al.] // BMC Nephrol. 2005. – V. II, №6(1). –P. 1-10.
26. Renal function and regnirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy / P. Ruggenenti, A. Perna, G. Gherardi [et al.] // Lancet. – 1998. – V. 352. – P. 1252-1256.
27. Renin-angiotensin gene polymorphism in children with uremia and essential hypertension / F. Papp, A.A. Friedman, C. Bereszkzi [et al] // Hypertension – 2003 – V.41 (5). – P.1027-1034.
28. Renin-angiotensin system polymorphisms and renal scarring / R. Pardo, S. Malaga, E. Coto [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2003. – V.18. – P. 110-114.
29. Wolf G. Angiotensin II is involved in the progression of renal disease: importance of non-hemodynamic mechanisms / G. Wolf // Nephrology. – 1998. – V.19. – P. 451-456.
30. Woo K.T. Factors associated with progression of IgA nephropathy / K.T. Woo, Y.K. Lau // Clin. Nephrology. – 2003. – V. 59, №6. – P. 481-482.

## **RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM: REGULATION OF MOLECULAR MECHANISM AND GENE POLYMORPHISM DURING PATHOLOGY**

**Pishak V.P. Kryvchanska M.I**

*These data concern the participation of genetic markers of the renin-angiotensin-aldosterone system in realization of chronic renal failure ancestral origins, and secondary hypertension. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays an important role in the regulation of fluid and electrolyte balance, cardiac and blood pressure regulation.*